

Kan Kültüründe Koagülaz Negatif Stafilokok Üreyen ve CDC Kriterlerine Göre Etken/Kontaminant Ayrımı Yapılan Hastaların Demografik ve Bazı Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması[§]

Yasemin Derya GÜLSEREN*, Ayşe Esra KARAKOÇ*, Gamze TÜRKÖĞLU*, Cemal BULUT**

*Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

ÖZ

Amaç: Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) sağlık hizmeti kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarına neden olurlar ve aynı zamanda deri florasının elemanıdır. Çalışmamızda KNS üremesi belirlenen kan kültürlerinde etken/kontaminant ayrımı için hastaların çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kan kültürlerinden izole edilen KNS kökenlerinin etken ya da kontaminant olarak sınıflanması hastanemiz enfeksiyon kontrol ekibinin CDC kriterlerini esas alarak yaptığı değerlendirmeye göre yapıldı. Çalışmada, KNS'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu düşünülen 25 hasta etken grubunu oluşturdu. Benzer demografik özelliklere sahip olan ve KNS üremesinin kontaminasyon olarak değerlendirildiği 50 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde, Pearson'un ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi, gruplar arası ortalama karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi ve istatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: İki grup arasında çeşitli laboratuvar ve klinik parametreler karşılaştırıldı. Santral venöz kateter varlığı ($p=0.02$) ve enfeksiyon öncesi hastanede yatış süresi ($p=0.001$) yönünden gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulundu. Bir veya daha fazla SIRS kriterinin varlığı (ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, kalp hızı $>90/\text{dakika}$, lökosit sayısı >12000 veya $<4000/\text{mm}^3$, immatür nötrofil oranı $>10\%$) karşılaştırıldı. İki grup arasında bir veya daha fazla SIRS kriterine sahip olma bakımından da anlamlı farklılık yoktu ($p=0.3$).

Sonuç: Kan kültür setinde üreyen KNS'lerin etken/kontaminant ayrımını yapmak oldukça zor bir karardır. İkinci bir kan kültürü seti gönderilmediyse bu kararı vermek daha da zorlaşır. Laboratuvar hastaya ait çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerini göz önünde bulundurularak bir sonuca ulaşmaya çalışır. Çalışmamızda, ateş, kalp hızı, beyaz küre sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, cerrahi girişim, diyaliz kateteri varlığı ve metisilin direnci doğru sonuca ulaşmada yardımcı olmamıştır. Kan kültürlerinde üreyen KNS kökenlerinde etken/kontaminant ayrımı günlük pratikte hem rutin mikrobiyoloji laboratuvarları, hem de klinisyenler için önemli bir sorun olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Gerçek bakteriyemi, kan dolaşımı enfeksiyonu, koagülaz negatif stafilokok, kontaminasyon

ABSTRACT

Comparison of Demographic and Some Clinical Features of Patients Whose Blood Cultures Revealed Growth of Coagulase Negative Staphylococci and Differentiation Between Infectious Agent and Contaminant was Performed According to the CDC Criteria

Objective: Coagulase negative staphylococci (CoNS) cause health care associated circulatory system infections. They are also the inhabitants of normal skin flora. In this study we aimed to evaluate use of various clinical and laboratory parameters of the patients whose blood cultures revealed growth of CoNS so as to differentiate between infectious agent and contaminant in the blood cultures of these patients.

Material and Methods: The classification of CoNS isolated from the blood cultures as a real pathogen or a contaminant was based on the evaluation of the infection control team that used the CDC criteria. According to this evaluation the study group with CoNS as the infecting agent consisted of 25 patients and the control group with CoNS as the contaminant consisted of 50 patients. The clinical and laboratory parameters were compared using the software of SPSS 21.0. Mann-Whitney U test was used to compare means of the study parameters. Pearson's chi-square test and Fisher's exact chi-square test were used to compare the categorical variables.

Results: Two groups were compared in terms of clinical and laboratory parameters. The presence of central venous catheter ($p=0.02$) and duration of stay in hospital prior to infection ($p=0.001$) was significantly different between groups. Presence of one or more SIRS criteria (temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$, heart rate $>90/\text{bpm}$, leucocyte count >12000 or $<4000/\text{mm}^3$, percentage of immature neutrophils $>10\%$) was also compared. There was no difference between two groups in terms of presence of one or more SIRS criteria.

Conclusion: It is hard to differentiate between a pathogen/contaminant CoNS isolated from blood culture set of a patient. The decision becomes even harder if a second blood culture set has not been sent. The laboratory tries to come to a conclusion by considering clinical and laboratory parameters concerning the patient. In our study fever, heart rate, white blood cell count, systolic and diastolic blood pressures, presence of a dialysis catheter, surgery and resistance to methicilline per se did not help to arrive at a correct conclusion. Differentiation between pathogen and contaminant CoNS grown in blood cultures seems to continue to be one of the most problematic issues in daily practice with respect to both routine microbiology laboratories and clinicians.

Keywords: True bacteremia, blood stream infection, coagulase-negative staphylococcus, infecting pathogen, contamination

Alındığı tarih: 12.08.2016

Kabul tarihi: 02.05.2017

Yazışma adresi: Yasemin Derya Gülsüren, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

e-posta: yaseminderyak@yahoo.com

[§] Bu çalışma, 26. ECCMID Kongresi'nde (09-12 Nisan 2016, Amsterdam, Hollanda) P-1028 no'lu poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) deri ve mukozanın normal flora elemanları oldukları için uzun yıllar kontaminant bakteriler olarak değerlendirilmişlerdir. Yatan hastalarda santral venöz kateter kullanımının artmasıyla birlikte dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemi de artmıştır. Özellikle klinisyenler için günlük pratikte bu bakterilerin klinik önemini değerlendirmek giderek zorlaşmaktadır⁽¹⁾. Gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesi, hastanede yatış süresinin kısaltılması ve mali kayıpların önlenmesi için gerçek bakteriyemi/kontaminasyon ayırımının doğru şekilde yapılması önemlidir⁽²⁾.

KNS'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konurken, genellikle CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterlerinden yararlanır. Bunlar, enfeksiyon bulgularıyla (ateş, hipotansiyon) birlikte 48 saat içinde ikiden fazla kan kültüründe üreme olması ve başka bir enfeksiyon odağının bulunmamasıdır⁽³⁾. Laboratuvarların yoğun iş akışı içinde hastayla ilgili yeterli klinik bilgi alınmadığında ve tek kan kültürü gönderilmesi durumunda etken/kontaminant ayırımında ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda, KNS üremesi belirlenen kan kültürlerinde etken/kontaminant ayırımı için, hastaların çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin farklı yoğun bakım ve servislerinden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerine ait sonuçlar geriye dönük olarak değerlendirildi. KNS üremesi belirlenen 75 hasta çalışmaya dâhil edildi. İzole edilen KNS kökenlerinin etken ya da kontaminant olarak sınıflanması hastanemiz enfeksiyon kontrol ekibinin CDC kriterlerini esas

olarak yaptığı değerlendirmeye göre yapıldı. Hastanın klinik bulgularına ve CDC kriterlerine göre KNS'ye bağlı kan dolaşım enfeksiyonu olduğu düşünülen 25 hasta etken grubunu oluşturdu. Benzer demografik özelliklere sahip olan ve KNS üremesinin kontaminasyon olarak değerlendirildiği 50 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grup demografik özellikleri, bazı klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Otomatize kan kültür sistemi olarak BacT/Alert (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Şişeler sisteme yüklendikten sonra pozitif alarm veren şişelerden preparat hazırlanarak Gram yöntemi ile boyandı; aynı zamanda %5 koyun kanlı agar ve EMB agara pasaj yapılarak 35°C'de 48 saat inkübe edildi. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında katalaz testi, tüp koagülaz ve ViTEK (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı. Metisilin direnci otomatize sistemin yanı sıra CLSI önerileri doğrultusunda sefoksitin diski kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle de tanımlandı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson'un ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi, gruplar arası ortalama karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi ve istatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ateş, kalp atım hızı, beyaz küre, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, diyaliz kateteri varlığı, cerrahi girişim, metisilin direnci, hastanın taburcu veya ex olması durumu açısından farkın istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Santral venöz kateter (SVK) varlığı ($p = 0.02$) ve enfeksiyon öncesi hastanede ortalama yatış süresi ($p = 0.001$) gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Kan kültüründe koagülaz negatif stafilocok üremesi olan ve CDC kriterlerine göre etken ve kontaminant olarak değerlendirilen hastaları karşılaştırılan özellikler.

Parametreler	Etken (n=25)	Kontaminant (n=50)	p değeri
Yaş ortalaması	65.08±20.3	66.2±14.6	0.7
Cinsiyet	14 Kadın 11 Erkek	27 Kadın 23 Erkek	0.8
Ateş >38°C veya <36°C	14	24	0.5
Kalp hızı >90/dakika	16	41	0.08
Beyaz küre sayısı >12000 veya <4000	14	29	0.8
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114.7±23.8	124.1±24.6	0.06
Diastolik kan basıncı (mmHg)	61.5±12.6	67.4±12.04	0.1
Santral venöz kateter varlığı	23	18	0.02
Diyaliz kateteri varlığı	7	10	0.4
Cerrahi girişim	4	8	0.6
Metisilin Direnci	24	41	0.09
Eksitus Taburcu	16 8	27 23	0.5
Enfeksiyon öncesi hastanede ortalama yatış süresi	47±64.4	12.08±10.7	0.001

Bir veya daha fazla SIRS (severe inflammatory response syndrome) kriterinin varlığı (ateş >38°C veya <36°C, kalp hızı >90/dakika, lökosit sayısı >12000 veya <4000/mm³, immatür nötrofil oranı >%10) karşılaştırıldı. Solunum hızı tüm hasta dosyalarında kaydedilmediği için yapılan analizde bu parametre dışlandı. Herhangi bir SIRS kriterini karşılamayan ancak SVK olan hastalar ayrıca gruplandırıldı. İki grup arasında bir veya daha fazla SIRS kriterine sahip olma bakımından da anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.3) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Son 15 yılda santral venöz kateter ve diğer prostetik cihazların kullanımının artmasıyla birlikte, KNS kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarında önemli artış meydana gelmiştir^(3,4). Ancak KNS'ler normal deri florasında bulunmaları

Tablo 2. Hastalarda bir veya daha fazla SIRS kriteri varlığının koagülaz negatif stafilocokun etken ve kontaminant olduğu gruplarda karşılaştırılması.

Bir veya daha fazla SIRS	Etken (n=25)	Kontaminant (n=50)
1 SIRS kriteri	8	15
2 SIRS kriteri	6	21
3 SIRS kriteri	8	12
SVK	3	3

(p=0.3)

nedeniyle özellikle yetersiz deri antisepsisi yapıldığında kontaminasyona yol açma olasılığı oldukça yüksek olan bakterilerdir^(5,6). Yapılan çalışmalara rağmen, kan kültürlerinde izole edilen KNS'lerin etken/kontaminant ayrımında altın standart bir yöntem ya da yaklaşım ortaya konulamamıştır⁽⁷⁾.

Çalışmamızda, hastaların çeşitli klinik ve labo-

ratuvar parametrelerinin, kan kültürlerinde KNS üremeleri olduğunda, bunların gerçek bakteriyemi etkeni/kontaminasyon yönünden ayırımında ne düzeyde belirleyici olduklarını değerlendirdik. Araştırılan parametreler, ateş, beyaz küre sayısı, kalp hızı, kan basıncı, diyaliz ve santral kateter varlığı, taburculuk durumu ve enfeksiyon öncesi hastanede yatış süresiydi. Çalışmamızda, kan kültürlerinde izole edilen KNS kökenlerinin etken olup olmadıklarına CDC kriterleri dikkate alınarak, 48 saat içinde farklı zamanlarda ve/veya farklı venöz girişimle alınan en az iki set kan kültüründe üreme olup olmamasına göre karar verildi Bunun dışında KNS'lerin gerçek bakteriyemi etkeni olarak kabul edilmesinde, hastanın en az üç SIRS kriterini taşıması ve başka bir enfeksiyon odağının bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

Garcia-Vazquez ve ark.⁽¹⁾ yaptıkları çalışmada, klinik olarak anlamlı olan KNS üremelerinde iki ve üzerinde kan kültür setinde üreme olma oranını %64, klinik olarak anlamlı olmayan grupta bu oranı %25 olarak saptamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Finkelstein ve ark.'nın⁽⁸⁾ çalışmalarında da, benzer şekilde ikiden fazla kültürde üreme gerçek bakteriyemi belirlenmesinde anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda, gerçek bakteriyemi tanısı koyarken öncelikli kriter olarak en az iki set kan kültürünün pozitif olması dikkate alındı. Ancak, laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinin çoğunluğunu anestezi yoğun bakım, nöroloji yoğun bakım, cerrahi yoğun bakım ve dâhiliye yoğun bakım gibi sağlık çalışanlarının iş yoğunluğunun oldukça yüksek olduğu birimler oluşturmaktaydı. Çalışmamızda, her hasta için yeterli sayıda kan kültürü gönderilmesi olası olmadı. Yeterli sayıda kan kültürü gönderilmeyen hastalarda, hastanın doktorunun ya da enfeksiyon kontrol ekibi doktorunun hastada sepsis bulgularının varlığını düşünmesi ve başka enfeksiyon odağının bulunmaması etkenin gerçek bakteriyemi etkeni olarak değerlendirilmesini sağladı. Çalışmamıza benzer şekilde daha önce yapılan farklı çalışmalarda, tek set kan kültüründe

KNS üremesinin her zaman kontaminant olarak değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiş^(9,10) ve bu nedenle CDC kriterlerinin klinik tanıdaki yerinin sorgulanması önerilmiştir.

Wohoush ve ark.⁽³⁾ çalışmalarında, moleküler genotiplemeyi referans alarak, CDC kriterleri ve tür identifikasyonunun duyarlılık ve özgüllüklerini karşılaştırmışlardır. CDC kriterlerinin duyarlılığı %91, ancak özgüllüğü %21 bulunmuş ve suş identifikasyonunda ise duyarlılık %100, özgüllük %48 olarak bildirilmiştir. CDC kriterlerinin tarama için daha uygun olduğu düşünülmüş, tür identifikasyonunun ise basit ve hızlı bir teknik olduğu, ancak son tanı için tek başına yeterli olamayacağı öne sürülmüştür. Bakteriyemiye yol açan KNS izolatlarının çoğunluğunun *Staphylococcus epidermidis* olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^(1,11). Çalışmamızın kısıtlamalarından biri, KNS'lerin tür düzeyinde identifikasyonunun biyokimyasal ve konvansiyonel testlerle yapılmış olmasıdır. Tek başına otomatize sistemle yapılmış olan KNS tür identifikasyonunun, doğrulanması yapılamadığından çalışma parametrelerimiz arasında değerlendirilmesi uygun görülmemiştir.

Elzi ve ark.⁽²⁾ KNS'lerin gerçek bakteriyemi etkeni ile kontaminant olduğu grupları karşılaştırdıkları çalışmalarında, ateş, beyaz küre sayısı, kalp hızı, kan basıncı ve santral venöz kateter varlığını gerçek bakteriyemide anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda, bu parametrelerden yalnızca santral venöz kateter varlığı (p=0.02) KNS'lerin gerçek bakteriyemi etkeni olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Tacconelli ve ark.⁽⁹⁾ çalışmalarında, santral venöz kateter varlığını hem metisiline dirençli KNS bakteriyemisi, hem de metisiline duyarlı KNS bakteriyemisi için risk faktörü olarak ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızdaki enfeksiyon etkeni olan KNS suşlarının 24'ünde (%96) metisilin direnci bulunurken, kontaminant olan KNS suşlarının 41'inde (%82) metisilin direnci mevcuttu. İki

grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Klingenberg ve ark.'nın⁽¹²⁾ yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen etken ve kontaminant KNS suşlarının metisilin direnci karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon etkeni olan suşların %81'inde, kontaminant suşların ise %65'inde metisilin direnci belirlenmiş, çalışmamızın aksine sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.019$) bulunmuştur.

Çalışmamızda, bir ve/veya birden fazla SIRS kriterini karşılama yönünden ve herhangi bir SIRS kriterini karşılamayan hastalarda ise santral venöz kateter varlığı yönünden etken/kontaminant grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark belirlenmedi ($p=0.3$). Elzi ve ark.⁽²⁾ çalışmalarında hasta grubunun %50'sinin üç ve üzerinde SIRS kriterini karşıladığını, ancak bunların yalnızca %36'sının KNS bakteriyemisi olduğunu belirlemişler, yalnızca SIRS kriterlerine dayanarak bakteriyemi kararı vermenin gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında SIRS kriterlerinin değerlendirilmesinde bazı güçlüklerle karşılaşıldı. Kan kültürü alınmadan önce hastanın antipiretikle tedavi edilmesi, takipnenin ise kayıtlarda yer almaması çalışmamızın sınırlamaları olarak kabul edildi.

Bulgularımız, hastada santral venöz kateter varlığının, kan kültürlerindeki KNS üremelerinde gerçek bakteriyemi/kontaminasyon ayrımı için önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir. SIRS kriterlerini değerlendirmede hasta yönetimi kaynaklı bazı kısıtlamalarla karşılaşılması olasıdır. Çalışmamızda bu kriterler KNS bakteriyemi/kontaminasyon ayrımı için katkı sağlayıcı faktörler olarak belirlenmemiştir. Kan kültürlerinde etken ve kontaminant olan KNS kökenleri arasında metisilin direnci açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Doğru antimikrobiyal tedaviye ulaşılmasında kan kültürlerindeki KNS üremeleri için gerçek bakteriyemi kararını vermek oldukça önemlidir; ancak hâlen klinisyenler ve laboratuvar çalışanlarına önerilebilecek net bir yaklaşım bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. **García-Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J.** When is coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis* 2013; 45:664-71. <https://doi.org/10.3109/00365548.2013.797599>
2. **Elzi L, Babouee B, Vögeli N, et al.** How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E355-61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03964.x>
3. **Al Wohoush I, Rivera J, Cairo J, Hachem R, Raad I.** Comparing clinical and microbiological methods for the diagnosis of true bacteraemia among patients with multiple blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:569-71. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03372.x>
4. **Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP.** Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:239-44. <https://doi.org/10.1086/520192>
5. **Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz B.** Kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesinde etkili olan faktörler. *İnönü Ünv Tıp Fak Derg* 2005; 12:277-80.
6. **Antony SJ, Diaz-Vasquez E, Stratton C.** Clinical experience with linezolid in the treatment of resistant gram-positive infections. *J Natl Med Assoc* 2001; 93:386-91.
7. **Weinstein MP.** Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Immunol* 2003; 41:2275-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.6.2275-2278.2003>
8. **Finkelstein R, Fusman R, Oren I, Kassir I, Hashman N.** Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in tertiary care university Israeli hospital. *Am J Infect Control* 2002; 30:21-5. <https://doi.org/10.1067/mic.2002.118406>
9. **Tacconelli E, D'Agata EM, Karchmer AW.** Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis* 2003; 37:644-9. <https://doi.org/10.1086/377207>
10. **Mirret S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB.** Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3279-81. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3279-3281.2001>
11. **Refsahl K, Andersen BM.** Clinically significant coagulase-negative staphylococci: identification and resistance patterns. *J Hosp Infect* 1992; 22:19-31. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(92\)90127-8](https://doi.org/10.1016/0195-6701(92)90127-8)
12. **Klingenberg C, Aarag E, Rønnestad A, et al.** Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates: association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:817-22. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000176735.20008.cd>